

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :

2 765 579

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

97 08286

⑤1 Int Cl<sup>6</sup> : C 07 D 311/56, C 07 D 335/06, A 01 N 43/16, 43/18

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 01.07.97.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 08.01.99 Bulletin 99/01.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : LIPHA LYONNAISE INDUSTRIELLE  
PHARMACEUTIQUE SOCIETE ANONYME — FR.

⑦2 Inventeur(s) : BERTHELON JEAN JACQUES.

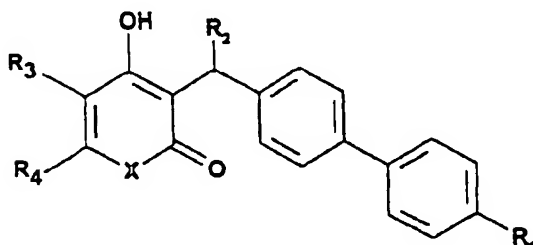
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

⑤4 NOUVEAUX DERIVES DE 4-HYDROXY-2H-1-(THIO)PYRAN-2-ONES LEURS PREPARATIONS ET LEURS  
UTILISATIONS COMME RODONTICIDES.

⑤7 La présente invention concerne de nouvelles 4-hy-  
droxy-2H-1(thio) pyran-2-ones correspondant à la formule I :

C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, ou peuvent former ensemble un cycle benzénique,  
un hétérocycle ou un groupe - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - avec n = 3-5.  
X représente O ou S.  
Les composés sont utilisables comme rodonticides.



dans laquelle:

R<sub>1</sub> représente l'hydrogène, un halogène, un radical alk-  
oxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un radical trifluo-  
rométhyle, un radical cyano.

R<sub>2</sub> représente l'hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>,  
un radical aralkyle, un radical (hétéro) aryle, un radical cy-  
clohexyle.

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent l'hydrogène, un radical alkyle en

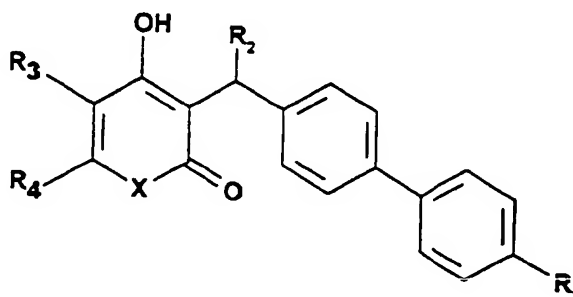
FR 2 765 579 - A1



La présente invention concerne des 4-hydroxy-2H-1-(thio)pyran-2-ones, leur préparation et leur utilisation comme rodenticides.

L'utilisation des dérivés 4-hydroxy-2H-1-(thio)pyran-2-ones dans la lutte contre les rongeurs a été décrite dans les brevets US 3 764 693, US 3 957 824, EP 161 163.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de 4-hydroxy-2H-1-(thio)pyran-2-ones représentés par la formule I.



dans laquelle :

X représente O ou S,

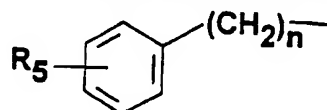
R<sub>1</sub> représente l'hydrogène, un halogène, un radical alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un radical trifluorométhyle, un radical cyano,

R<sub>2</sub> représente l'hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un radical aralkyle, un radical (hétéro)aryle, un radical cyclohexyle,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent l'hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> ou peuvent former un cycle benzénique, un hétérocycle ou un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- avec n = 3-5.

Le terme alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> signifie que le radical peut être linéaire ou ramifié et qu'il peut comprendre de 1 à 7 atomes de carbone tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tert-butyle, isobutyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, hexyle, heptyle.

Le terme « aralkyle » représente un groupement de formule :



avec R<sub>5</sub> = H, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, halogène, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> et n = 1-3.

Le terme « (hétéro)aryle » représente un cycle aromatique tels que phényle, naphyle, ou un hétérocycle aromatique tels que thiényle, furyle, pyridyle, quinoléinyle.

Le terme « hétérocycle » désigne un cycle à caractère aromatique ou non comprenant 3 à 11 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi l'oxygène, le soufre, et l'azote, comme par exemple furyle, tétrahydrofuryle, thiényle, imidazolyle, quinoléinyle.

Les composés de l'invention peuvent contenir des centres chiraux. Les dérivés tels que les isomères optiques, les racémiques, les énantiomères font parties de l'invention.

La demanderesse a trouvé que les composés de formule générale I ont montré une réelle activité comme rodenticides, leur propriété essentielle étant un effet anticoagulant.

- 5 L'activité rodenticide de ce composé a été montrée sur des essais effectués sur des rongeurs sauvages (*Rattus Norvegicus*, *Mus-Musculus*).

Pour cela un appât dosé à 25 ppm en substance à examiner est préparé par imprégnation de blé méthode OEPP. Cet appât est ensuite donné pendant 3 jours à des rongeurs sauvages mâles ou femelles. L'activité est examinée en déterminant la

10 mortalité.

A titre d'exemple le composé de l'exemple 1 à la dose de 25 ppm administré à des rats sauvages (*Rattus Norvegicus*), a entraîné une mortalité de 100 %.

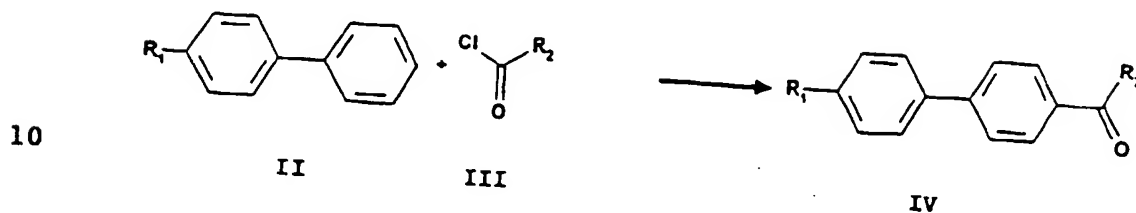
Parmi les composés préférés de la formule I on peut citer par exemple :

- 3-(4-(4-bromophényl)-benzyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one
- 15 3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one
- 3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-pentyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one
- 3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-1-cyclohexyl-méthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one
- 3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-2-méthyl-propyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one
- 3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one
- 20 3-((1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-2-phényl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one
- 3-((1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-3-méthyl)-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one
- 3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-3-3-diméthyl-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one
- 3-(1-(4'-fluorobiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one
- 3-(1-(4'-trifluorométhylbiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one
- 25 3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-pentyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one
- 3-(1-(4'-méthylbiphényle-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-1-benzopyran-2-one
- 3-(1-(4'-isopropylbiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-1-benzopyran-2-one
- 3-(1-(4'-cyanobiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-1-benzopyran-2-one
- 3-(-1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-3-méthyl-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one
- 30 3-(-1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-propyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one
- 3-(-1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-méthyl-pentyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one
- 3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-propyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one
- 3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one
- 3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

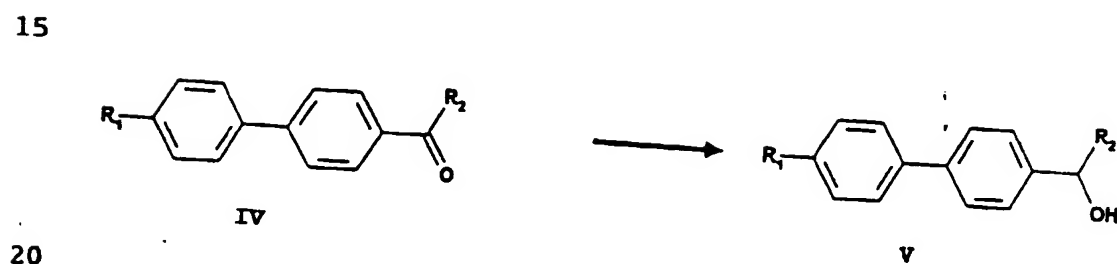
L'invention vise également un procédé de préparation des composés de formule I.  
Celui-ci est résumé dans le schéma 1 :

### Schema 1

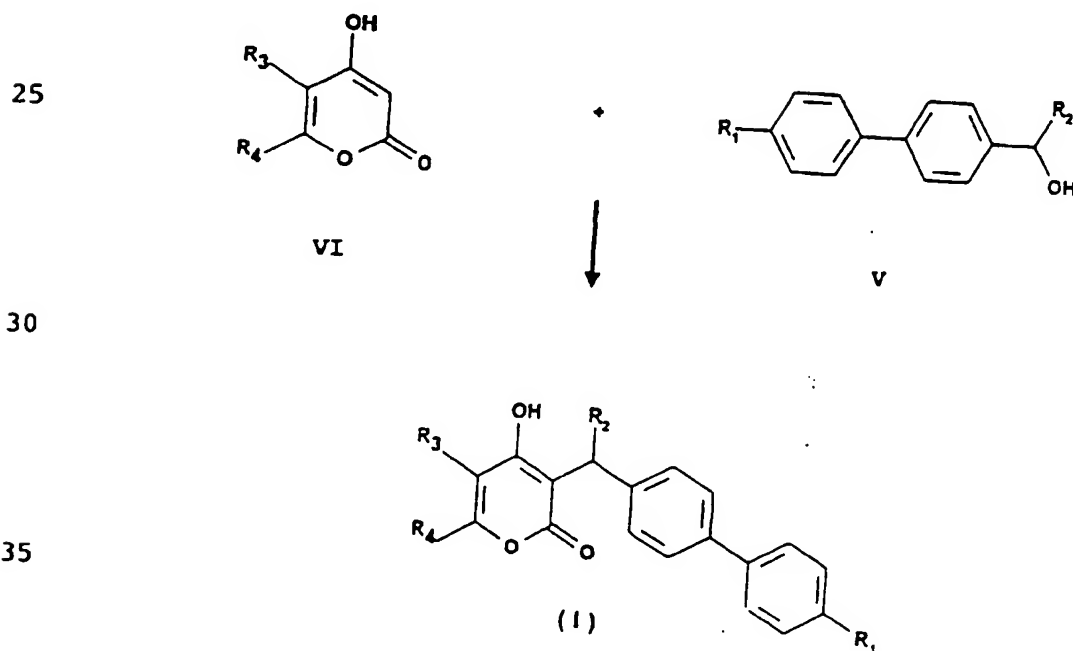
#### Stade 1 :



#### Stade 2 :



#### Stade 3:



Dans le stade 1 on fait réagir un dérivé biphenylique (II) avec un chlorure d'acide (III), notamment dans un solvant comme le sulfure de carbone ou le chlorure de méthylène et en présence de chlorure d'aluminium.

5 Dans le stade 2 on réduit le groupement cétonique en alcool, notamment à l'aide du borohydrure de sodium, dans un solvant tel que l'éthanol, le méthanol.

Dans le stade 3 on condense le dérivé alcoolique avec une 4-hydroxy-2H-1-(thio)pyran-2-one, notamment dans un solvant tel que l'acide acétique, en présence d'acide sulfurique et à une température comprise entre 20° C et 150° C.

10 Les composés de l'invention possèdent d'excellentes propriétés rodenticides comme ceci a pu être montré dans des essais effectués chez les rongeurs sauvages.

Les composés de l'invention et en particulier le composé de l'exemple 1 constituent des substances actives anticoagulantes de composition rodenticides en association avec un support consommable par les rongeurs.

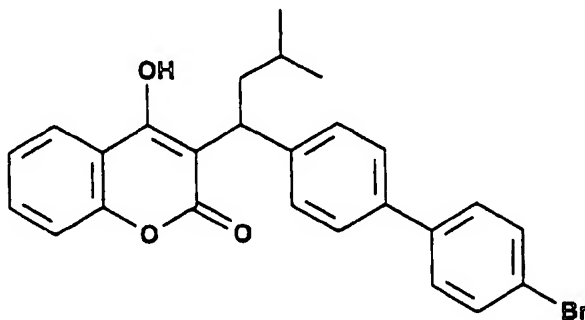
Il est donné ci-après des exemples qui illustrent l'invention à titre non limitatif :

15 **Exemple 1 :**

**3-(1-(4'-Bromobiphényl-4-yl)-3-méthyl-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one**

$C_{26}H_{23}BrO_3$

PM = 463,38



20 a) On solubilise 559,2 g (2,4 moles) de 4-bromobiphényle dans 3,6 litres de chlorure de méthylène. On ajoute ensuite en 15 minutes 304,8 ml (2,4 moles) de chlorure d'isovaléryle. On refroidit à 10° C et on additionne en 1 heure 352,8 g (2,6 moles) de chlorure d'aluminium. On amène la température à 21° C et on porte sous agitation 3 heures à cette température. On verse dans 15 litres d'eau contenant 0,5 litre d'acide chlorhydrique concentré. On décante, on extrait avec 2 x 1,5 litres de chlorure de

25 méthylène, on lave avec 5 litres de soude à 10 % puis avec 5 litres d'eau. Après décantation et séchage on concentre sous vide. On obtient 661 g de 1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-3-méthyl-1-oxo-butane que l'on recristallise dans l'éthanol.

Poids obtenu : 518 g (Rdt : 68 %)

$PF_K = 100^\circ \text{C}$

$IR_{\nu_{C=O}} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

- b) On place 158,5 g (0,5 mole) de 1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-3-méthyl-1-oxo-butane dans 2 litres d'éthanol. On porte au reflux sous agitation pour solubiliser. On ajoute ensuite 150 g de Kataboran (solution alcaline de borohydrure de sodium) et on maintient le reflux pendant 2 heures. Un précipité blanc se forme. On laisse 1 heure sous agitation à température ambiante. On verse dans 15 litres d'eau. Après extraction avec 2 x 3 litres de chlorure de méthylène, lavage avec 10 litres d'eau et séchage, la phase organique est concentrée sous vide à  $40^\circ \text{C}$ . On obtient 153 g de 1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-1-hydroxy-3-méthyl-butane.

Rdt : 95,8 %

$PF_K = 95^\circ \text{C}$

$IR_{\nu_{OH}} : 3350 \text{ cm}^{-1}$

- c) On solubilise 166 g (0,52 mole) de 1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-1-hydroxy-3-méthyl-butane et 100,7 g (0,61 mole) de 4-hydroxycoumarine dans 1,4 litres d'acide acétique. On porte à reflux et on ajoute en 30 minutes 14,2 ml d'acide sulfurique concentré. On maintient le reflux pendant 2 heures. On refroidit puis on verse dans 17 litres d'eau. On extrait avec 10 l d'éther éthylique. Après décantation la phase organique est reprise par 6 litres de soude à 10 %. Une couche huileuse se forme entre la phase étherée et la phase aqueuse. On isole cette huile que l'on dissout dans 5 litres d'acétate d'éthyle. On traite ensuite avec 2,5 litres d'acide chlorhydrique 1/2, on décante, lave la phase organique à l'eau, sèche et concentre sous vide, on obtient 142 g du produit de l'exemple 1. Après recristallisation dans l'acide acétique, on obtient 119,5 g d'un solide blanc.

Rdt : 49,6 %

$PF_G = 172-175^\circ \text{C}$

$IR_{\nu_{C=O}} : 1668 \text{ cm}^{-1}$

$IR_{\nu_{OH}} : 3256 \text{ cm}^{-1}$

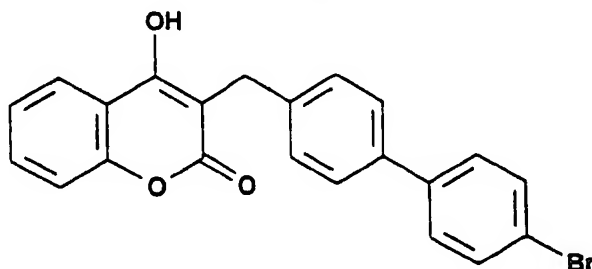
$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ en ppm} : 1,04 \text{ (dd, } 2\text{CH}_3\text{)} ; 1,63-1,67 \text{ (m, CH)} ; 2,15-19,4 \text{ (m, CH}_2\text{)} ; 4,72 \text{ (m, CH)} ; 6,3 \text{ (s, OH)} ; 7,24-7,7 \text{ (m, 12 AR)}$

Analyse pondérale :

	C%	H%	Br%	O%
Calculée	67,39	5,00	17,24	10,36
Trouvée	67,13	5,07	16,99	

**Exemple 2 :****3-(4-(4-Bromophényl)-benzyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one**5  $C_{22}H_{15}BrO_3$ 

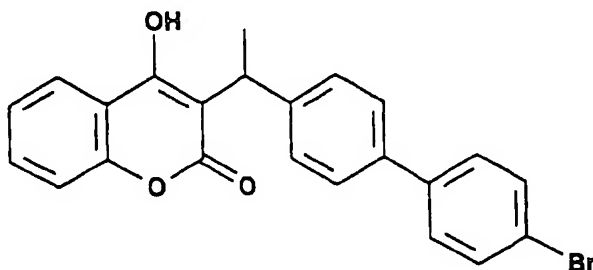
PM = 407,27

PF<sub>G</sub> = 275-279° CIR<sub>νC=O</sub> : 1670 cm<sup>-1</sup>IR<sub>νOH</sub> : 3250 cm<sup>-1</sup>10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ en ppm : 4,07 (s, CH<sub>2</sub>) ; 7,47-8,15 (m, 12 AR)Analyse pondérale :

	C%	H%	Br%
Calculée	64,88	3,71	19,62
Trouvée	64,64	3,79	19,29

15 **Exemple 3 :****3-(1-(4'-Bromobiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one** $C_{23}H_{17}BrO_3$ 

PM = 421,29

PF<sub>G</sub> = 204-212° C20 IR<sub>νC=O</sub> : 1680 cm<sup>-1</sup>IR<sub>νOH</sub> : 3250 cm<sup>-1</sup>
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ en ppm : 1,51 (d, CH<sub>3</sub>) ; 4,58 (q, CH) ; 5,87 (s, OH) ; 7,05-7,5 (m, 12 AR)

Analyse pondérale :

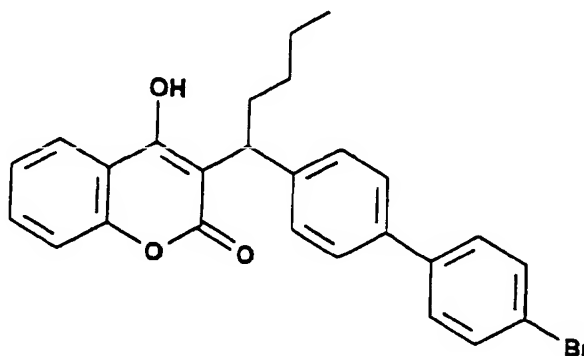
	C%	H%	Br%
Calculée	65,57	4,07	18,97
5 Trouvée	65,81	3,88	19,17

**Exemple 4 :**

**3-(1-(4'-Bromobiphényl-4-yl)-pentyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one**

$C_{26}H_{23}BrO_3$

PM = 463,38



10  $PF_G = 146-150^\circ C$

$IR_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

$IR_{OH} : 3250 \text{ cm}^{-1}$

$^1H \text{ RMN (CDCl}_3) \delta \text{ en ppm} : 0,97 \text{ (t, CH}_3\text{)} ; 1,5 \text{ (m, 2CH}_2\text{)} ; 2,24 \text{ (m, CH}_2\text{)} ; 4,69 \text{ (t, CH)} ; 6,65 \text{ (s, OH)} ; 7,31-7,81 \text{ (m, 12 AR)}$

15 Analyse pondérale :

	C%	H%	Br%
Calculée	67,39	5,00	17,25
Trouvée	67,19	4,80	16,94

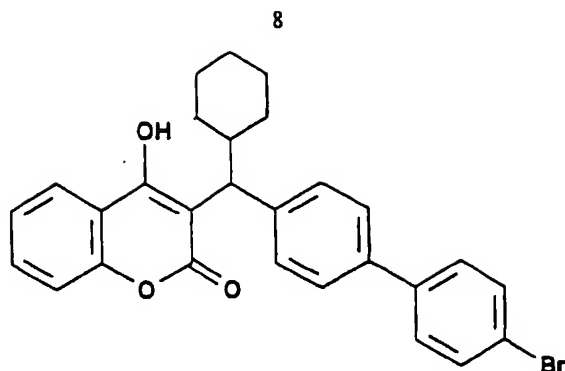
**Exemple 5 :**

20 **3-(1-(4'-Bromobiphényl-4-yl)-1-cyclohexyl-méthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one**

$C_{28}H_{25}BrO_3$

PM = 489,41





PF<sub>G</sub> = 205-209° C

IR<sub>νC=O</sub> : 1660 cm<sup>-1</sup>

IR<sub>νOH</sub> : 3250 cm<sup>-1</sup>

- 5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ en ppm : 1-1,85 (m, 5CH<sub>2</sub>) ; 2,9-3 (m, CH) ; 4,35 (m, CH) ; 7,52-8,23 (m, 12 AR)

Analyse pondérale :

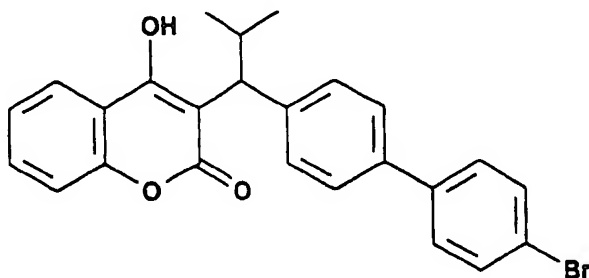
	C%	H%	Br%
Calculée	68,71	5,15	16,33
10 Trouvée	68,41	5,24	16,33

**Exemple 6 :**

**3-(1-(4'-Bromobiphenyl-4-yl)-2-méthyl-propyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one**

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>3</sub>

PM = 449,35



- 15 PF<sub>G</sub> = 163-168° C

IR<sub>νC=O</sub> : 1670 cm<sup>-1</sup>

IR<sub>νOH</sub> : 3250 cm<sup>-1</sup>

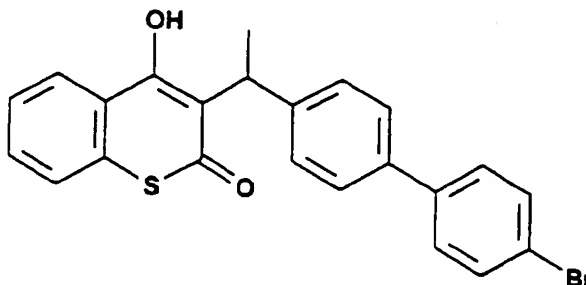
- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ en ppm : 1,28 (d, 2CH<sub>3</sub>) ; 3,23 (m, CH) ; 4,4 (m, CH) ; 7,31-8,02 (m, 12 AR)

- 20 Analyse pondérale :

	C%	H%	Br%
Calculée	66,82	4,71	17,79
Trouvée	67,07	4,82	17,69

**Exemple 7 :****3-(1-(4'-Bromobiphényl-4-yl)-éthyl-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one** $C_{23}H_{17}BrO_2S$ 

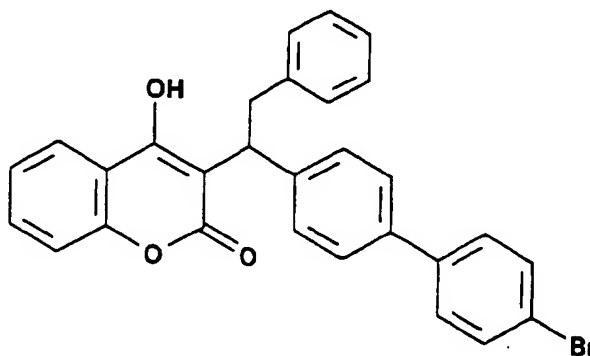
PM = 437,36

5  $PF_G = 138-140^\circ C$  $IR_{\gamma C=O} : 1580 \text{ cm}^{-1}$  $IR_{\gamma OH} : 3330 \text{ cm}^{-1}$  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  en ppm : 1,67 (d,  $2CH_3$ ) ; 5,14 (q, CH) ; 6,16 (s, OH) ; 7,27-8,01 (m, 12 AR)10 Analyse pondérale :

	C%	H%	Br%	S%
Calculée	63,16	3,92	18,27	7,33
Trouvée	63,02	3,89	17,83	7,25

**Exemple 8 :**15 **3-(1-(4'-Bromobiphényl-4-yl)-2-phényl-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one** $C_{29}H_{21}BrO_3$ 

PM = 497,39

 $PF_G = 221-226^\circ C$  $IR_{\gamma C=O} : 1665 \text{ cm}^{-1}$ 20  $IR_{\gamma OH} : 3150 \text{ cm}^{-1}$  $^1H$  RMN (DMSO)  $\delta$  en ppm : 3,17-3,23 (m, CH) ; 3,42-3,5 (m, CH) ; 4,66 (m, CH) ; 6,85-7,7 (m, 17 AR)

Analyse pondérale :

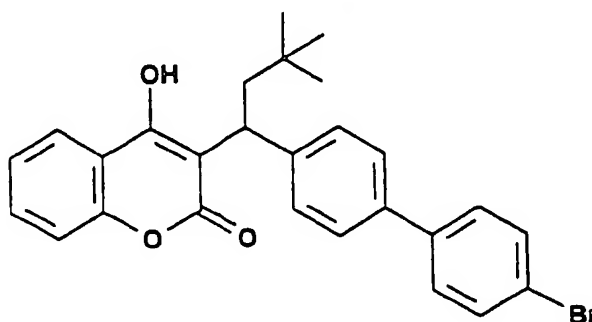
	C%	H%	Br%
Calculée	70,03	4,26	16,07
Trouvée	69,99	4,26	15,93

5 **Exemple 9 :**

**3-(1-(4'-Bromobiphényl-4-yl)-3-3-diméthyl-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one**

$C_{27}H_{25}BrO_3$

PM = 477,40



10  $PF_G = 233-235^\circ C$

$IR_{\nu C=O} : 1675 \text{ cm}^{-1}$

$IR_{\nu OH} : 3180 \text{ cm}^{-1}$

$^1H \text{ RMN (DMSO)} \delta \text{ en ppm} : 0,67 \text{ (s, } 3CH_3\text{)} ; 1,78-1,84 \text{ (dd, CH)} ; 2,18-2,26 \text{ (dd, CH)} ; 4,38 \text{ (m, CH)} ; 7,1-7,83 \text{ (m, 12 AR)}$

15 Analyse pondérale :

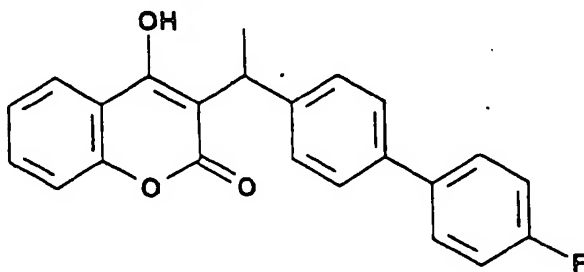
	C%	H%	Br%
Calculée	67,93	5,28	16,74
Trouvée	67,97	5,30	16,59

**Exemple 10 :**

20 **3-(1-(4'-Fluorobiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one**

$C_{23}H_{17}FO_3$

PM = 360,39



$PF_G = 168-170^\circ \text{C}$

$IR_{\gamma C=O} : 1670 \text{ cm}^{-1}$

5  $IR_{\gamma OH} : 3250 \text{ cm}^{-1}$

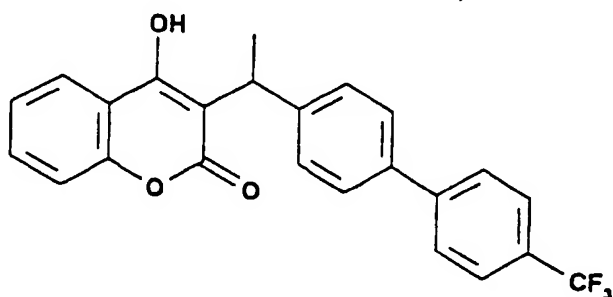
$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta \text{ en ppm} : 1,75 \text{ (d, } 3\text{CH}_3) ; 4,82 \text{ (q, CH)} ; 6,38 \text{ (s, OH)} ; 7,15-7,77 \text{ (m, 12 AR)}$

Analyse pondérale :

	C%	H%	Br%
10 Calculée	76,65	4,76	5,27
Trouvée	76,41	4,98	5,28

**Exemple 11 :**

**3-(1-(4'-Trifluorométhylbiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one**  
 $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$  PM = 410,40



15

$PF_G = 207-209^\circ \text{C}$

$IR_{\gamma C=O} : 1675 \text{ cm}^{-1}$

$IR_{\gamma OH} : 3230 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta \text{ en ppm} : 1,58 \text{ (d, CH}_3) ; 4,65 \text{ (q, CH)} ; 5,92 \text{ (s, OH)} ; 7,1-7,56 \text{ (m, 12 AR)}$

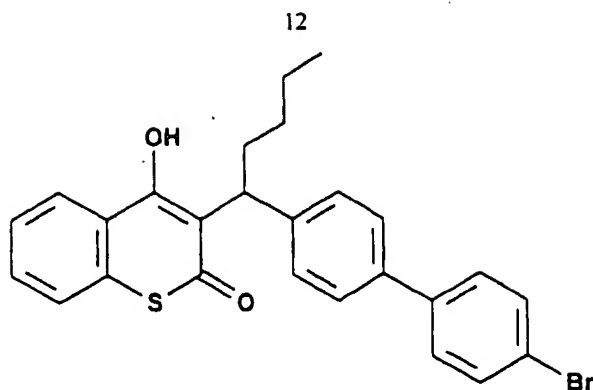
20

Analyse pondérale :

	C%	H%	F%
Calculée	70,24	4,18	13,89
Trouvée	69,95	4,10	13,96

25 **Exemple 12 :**

**3-(1-(4'-Bromobiphényl-4-yl)-pentyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one**  
 $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{BrO}_2\text{S}$  PM = 479,44



PF<sub>G</sub> = 136-137° C

IR<sub>γC=O</sub> : 1590 cm<sup>-1</sup>

IR<sub>γOH</sub> : 3250 cm<sup>-1</sup>

- 5 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ en ppm : 0,93 (t, CH<sub>3</sub>) ; 1,44 (m, 2CH<sub>2</sub>) ; 2-2,27 (m, CH<sub>2</sub>) ; 5,5 (t, CH) ; 6,24 (s, OH) ; 7,28-8,03 (m, 12 AR)

Analyse pondérale :

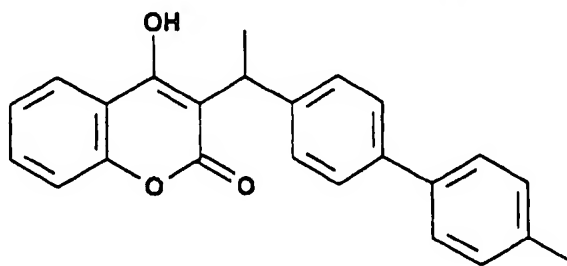
	C%	H%	Br%	S%
Calculée	65,13	4,84	16,67	6,69
10 Trouvée	64,86	5,01	16,68	6,86

**Exemple 13 :**

**3-(1-(4'-méthylbiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one**

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>

PM = 356,43



- 15 PF<sub>G</sub> = 227-231° C

IR<sub>γC=O</sub> : 1670 cm<sup>-1</sup>

IR<sub>γOH</sub> : 3230 cm<sup>-1</sup>

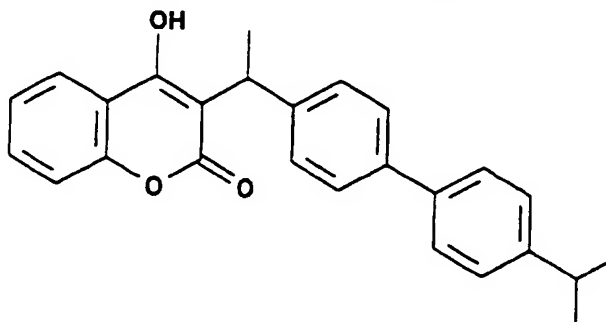
- <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ en ppm : 1,57 (d, CH<sub>3</sub>) ; 2,24 (s, CH<sub>3</sub>) ; 4,55 (m, CH) ; 7,15-7,95 (m, 12 AR)

- 20 Analyse pondérale :

	C%	H%
Calculée	80,88	5,66
Trouvée	80,64	5,80

**Exemple 14 :****3-(1-(4'-Isopropylbiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-benzopyran-2-one** $C_{26}H_{24}O_3$ 

PM = 384,48

5  $PF_G = 210-220^\circ C$  $IR_{C=O} : 1675 \text{ cm}^{-1}$  $IR_{OH} : 3230 \text{ cm}^{-1}$ 

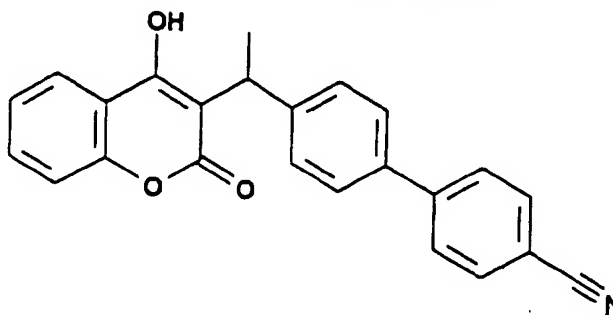
$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  en ppm : 1,31 (d,  $2CH_3$ ) ; 1,66 (d,  $CH_3$ ) ; 2,98 (m, CH) ; 4,78 (m, CH) ;  
6,08 (s, OH) ; 7,22-7,70 (m, 12 AR)

10 Analyse pondérale :

	C%	H%
Calculée	81,22	6,29
Trouvée	81,28	6,34

**Exemple 15 :**15 **3-(1-(4'-Cyanobiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one** $C_{24}H_{17}NO_3$ 

PM = 367,41

 $PF_G = 227-230^\circ C$  $IR_{C=O} : 1665 \text{ cm}^{-1}$ 20  $IR_{OH} : 3180 \text{ cm}^{-1}$ 

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  en ppm : 1,75 (d,  $CH_3$ ) ; 4,80 (q, CH) ; 5,95 (s, OH) ; 7,26-7,78 (m, 12 AR)

Analyse pondérale :

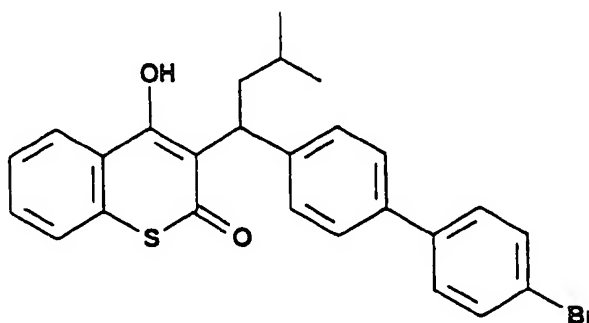
	C%	H%	N%
Calculée	78,46	4,66	3,81
Trouvée	78,37	4,63	3,75

5 **Exemple 16 :**

**3-(1-(4'-Bromobiphényl-4-yl)-3-méthyl-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one**

$C_{26}H_{23}BrO_2S$

PM = 479,44



10  $PF_G = 105-106^\circ C$

$IR_{C=O} : 1590\text{ cm}^{-1}$

$^1H\text{ RMN (CDCl}_3\text{)} \delta\text{ en ppm} : 1,04\text{ (d,d, } 2CH_3\text{)} ; 1,63\text{ (m, CH)} ; 1,93-2,11\text{ (m, } CH_2\text{)} ; 5,16\text{ (m, CH)} ; 6,25\text{ (s, OH)} ; 7,2-8,02\text{ (m, 12 AR)}$

Analyse pondérale :

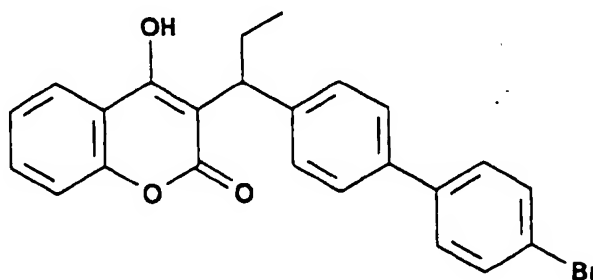
	C%	H%	Br%	S%
Calculée	65,13	4,84	16,67	6,69
Trouvée	65,27	4,95	16,54	6,91

**Exemple 17 :**

20 **3-(1-(4'-Bromobiphényl-4-yl)-propyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one**

$C_{24}H_{19}BrO_3$

PM = 435,3



$PF_G = 194-195^\circ \text{C}$

$IR_{\gamma C=O} : 1670 \text{ cm}^{-1}$

$IR_{\gamma OH} : 3270 \text{ cm}^{-1}$

- 5  $^1\text{H RMN (DMSO)} \delta \text{ en ppm} : 0.81 \text{ (t, CH}_3\text{)} ; 2.01-2.4 \text{ (m, CH}_2\text{)} ; 4.31 \text{ (m, CH)} ; 7.09-7.95 \text{ (m, 12 AR)}$

Analyse pondérale :

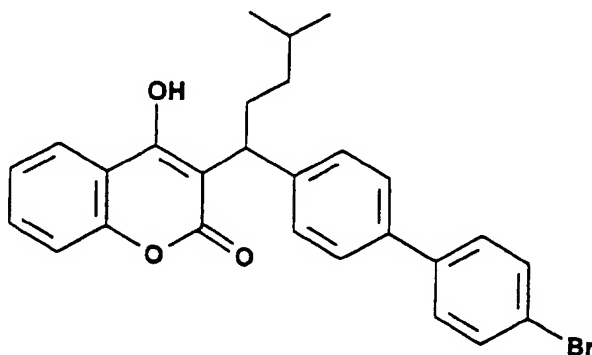
	C%	H%	Br%
Calculée	66,22	4,40	18,36
10 Trouvée	66,34	4,22	18,08

**Exemple 18 :**

**3-((-1-(4'-Bromobiphényl-4-yl)-4-méthyl-pentyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one**

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{BrO}_3$

PM = 477,40



- 15  $PF_G = 203-206^\circ \text{C}$

$IR_{\gamma C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

$IR_{\gamma OH} : 3200 \text{ cm}^{-1}$

- $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ en ppm} : 1.15 \text{ (d,d, 2CH}_3\text{)} ; 1.58 \text{ (m, CH}_2\text{)} ; 1.86 \text{ (m, CH)} ; 2.36 \text{ (m, CH}_2\text{)} ; 4.83 \text{ (t, CH)} ; 6.62 \text{ (s, OH)} ; 7.49-7.96 \text{ (m, 12 AR)}$

- 20 Analyse pondérale :

	C%	H%	Br%
Calculée	67,93	5,28	16,74
Trouvée	68,33	5,21	16,90

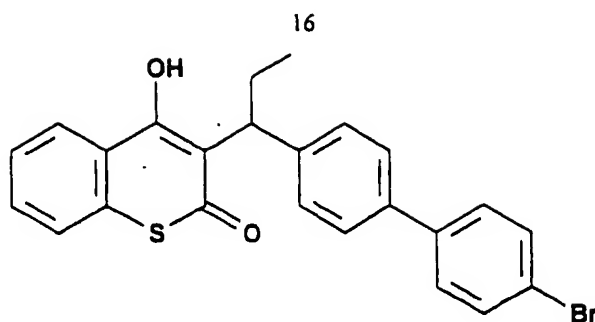
**Exemple 19 :**

- 25 **3-(1-(4'-Bromobiphényl-4-yl)-propyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one**

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{BrO}_2\text{S}$

PM = 451,39





PF<sub>G</sub> = 177-181° C

IR<sub>νC=O</sub> : 1590 cm<sup>-1</sup>

IR<sub>νOH</sub> : 3230 cm<sup>-1</sup>

- 5 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ en ppm : 1,25 (t, CH<sub>3</sub>) ; 2,18-2,56 (m, CH<sub>2</sub>) ; 5,15 (m, CH) ; 6,4 (s, OH) ; 7,37-8,19 (m, 12 AR)

Analyse pondérale :

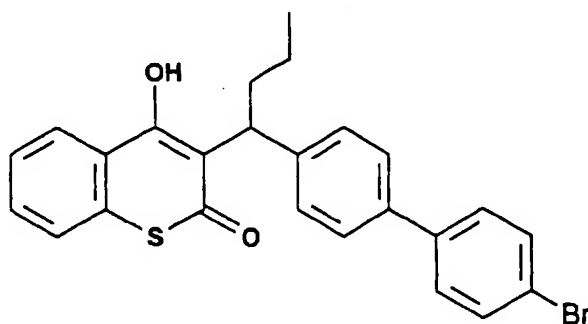
	C%	H%	Br%	S%
Calculée	63,86	4,24	17,71	7,10
10 Trouvée	63,93	4,14	17,41	7,06

**Exemple 20 :**

**3-(1-(4'-Bromobiphenyl-4-yl)-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one**

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>2</sub>S

PM = 462,41



- 15 PF<sub>G</sub> = 134-136° C

IR<sub>νC=O</sub> : 1590 cm<sup>-1</sup>

IR<sub>νOH</sub> : 3425 cm<sup>-1</sup>

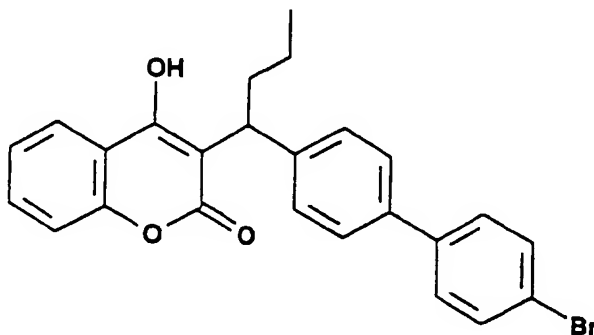
- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ en ppm : 0,92 (t, CH<sub>3</sub>) ; 1,41 (m, CH<sub>2</sub>) ; 1,96 (m, CH<sub>2</sub>) ; 4,98 (m, CH) ; 6,17 (s, OH) ; 7,26-7,93 (m, 12 AR)

- 20 Analyse pondérale :

	C%	H%	Br%	S%
Calculée	64,52	4,55	17,17	6,89
Trouvée	64,52	4,52	17,04	6,55

**Exemple 21 :****3-(1-(4'-Bromobiphenyl-4-yl)-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one** $C_{25}H_{21}BrO_3$ 

PM = 449,35

5  $PF_G = 161-163^\circ C$  $IR_{C=O} : 1670\text{ cm}^{-1}$  $IR_{OH} : 3300\text{ cm}^{-1}$ 

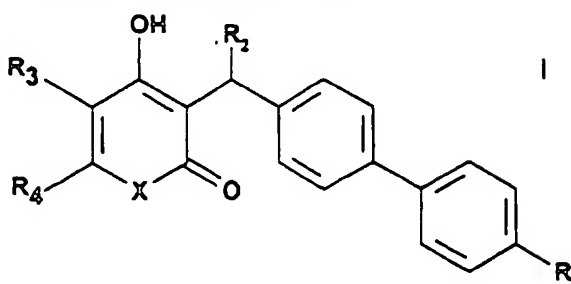
$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  en ppm : 1,5 (t,  $CH_3$ ) ; 1,65 (m,  $CH_2$ ) ; 2,28 (m,  $CH_2$ ) ; 4,79 (m, CH) ;  
6,54 (s, OH) ; 7,39-7,87 (m, 12 AR)

10 Analyse pondérale :

	C%	H%	Br%
Calculée	66,82	4,71	17,79
Trouvée	66,69	4,79	17,64

REVENDICATIONS

1) 4-Hydroxy-2H-1-(thio)pyran-2-ones de formule I :



5 dans laquelle :

X représente O ou S,

R<sub>1</sub> représente l'hydrogène, un halogène, un radical alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un radical trifluorométhyle, un radical cyano,

10 R<sub>2</sub> représente l'hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un radical aralkyle, un radical (hétéro)aryle, un radical cyclohexyle,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent l'hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, ou peuvent former ensemble un cycle benzénique, un hétérocycle ou un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- avec n = 3-5.

2) Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X est un oxygène.

3) Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X est un soufre.

15 4) Composés selon la revendication 1, choisis parmi les composés suivants :

3-(4-(4-bromophényl)-benzyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-pentyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

3-(1-(4-bromobiphényl-4-yl)-1-cyclohexyl-méthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

20 3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-2-méthyl-propyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one

3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-2-phényl-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

3-((1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-3-méthyl)-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-3-3-diméthyl-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

25 3-(1-(4'-fluorobiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

3-(1-(4'-trifluorométhylbiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-pentyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one

3-(1-(4'-méthylbiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-1-benzopyran-2-one

3-(1-(4'-isopropylbiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-1-benzopyran-2-one

3-(1-(4'-cyanobiphényl-4-yl)-éthyl)-4-hydroxy-1-benzopyran-2-one

3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-3-méthyl-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one

3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-propyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-méthyl)-pentyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

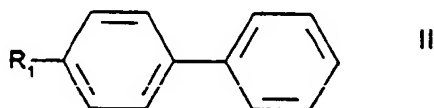
5 3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-propyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one

3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzothiopyran-2-one

3-(1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one

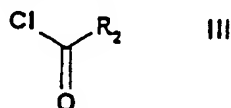
5) Procédé de préparation des composés de formule I selon la revendication 1, qui consiste :

10 - à faire réagir un dérivé biphénylique de formule II :

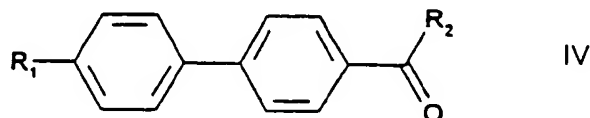


dans laquelle  $R_1$  a la signification donnée à la revendication 1,

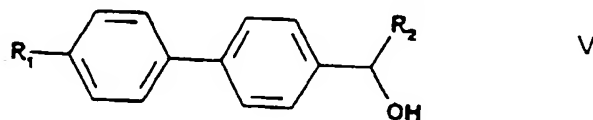
avec un chlorure d'acide de formule III :



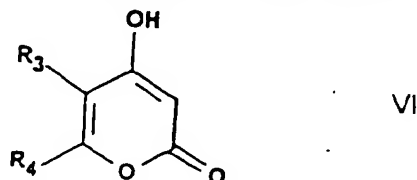
15 dans laquelle  $R_2$  a la signification donnée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule IV :



- à réduire le composé cétonique de formule IV en alcool de formule V :



20 - à condenser le composé de formule V avec une 4-hydroxy-2H-2-(thio)pyran-2-one de formule VI :



dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  ont la signification donnée à la revendication 1,

pour obtenir un composé de formule I.

- 6) Composition rodenticide caractérisée en ce qu'elle contient comme substance active un composé suivant la revendication 1 en association avec un support consommable par les rongeurs.
- 7) Composition rodenticide selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle contient  
5 comme substance active la 3-((-1-(4'-bromobiphényl-4-yl)-3-méthyl)-butyl)-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 547688  
FR 9708286

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 27, 1972 Columbus, Ohio, US; abstract no. 164388y, ALEKSYUK, M.: "3-SUBSTITUTED-4-HYDROXYCOUMARINS" page 389; XP002056605 * abrégé *	1
X	& TR. VORONEZH. TEKNOLOG. INST., vol. 19, no. 2, 1971, USSR, pages 27-30,	1
X	DE 10 05 527 B (BAYER) * colonne 5 - colonne 6 *	1
D, A	EP 0 161 163 A (LIPHA) * le document en entier *	1,6
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL 6)
		C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
4 mars 1998		Francois, J
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou schéma-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		